线粒体自噬影响巨噬细胞极化在脓毒症免疫调节中的作用及中医药干预研究进展

齐璐瑶[1]，邢基祥[2]，欧阳冰清[1]，李芸峰[1]，雷鸣[1*]

（1. 上海中医药大学附属第七人民医院 重症医学科，上海 200137；

2.天津中医药大学研究生院，天津 301617）

[摘要]脓毒症是一种由感染引起的器官功能障碍综合征，具有发病率高、致死率高的特点，发病机制复杂，可触发连锁的免疫反应，且暂无特效药物。目前，脓毒症的治疗多采用抗生素、血流动力学管理、机械通气等西医支持治疗，但随着免疫连锁反应的出现，患者对继发感染的易感性显著增加，极易发展为脓毒症休克，预后较差。国际共识提出，在脓毒症确诊后的 48 小时内启动对患者免疫功能的动态监测可有效减缓脓毒症进程。大量研究指出，巨噬细胞作为先天免疫系统抵御病原体的第一道防线，可通过调控极化与细胞因子的激活比例，在多种免疫系统疾病的治疗中发挥重要作用。而线粒体自噬作为近年来的研究热点，越来越多的证据表明，其在炎症信号传导的调节中起着关键作用。一方面，在炎症风暴期，促进线粒体自噬可减轻脓毒症不受控制的感染和过度炎症；另一方面，在免疫抑制期，抑制线粒体自噬可提高机体免疫力，促进清除细菌并提高患者存活率。值得注意的是，中医作为祖国传统医学，其“治未病”的思想传承与现行脓毒症专家共识中“预防与阻断”的理念不谋而合。中药单体、复方及针灸等中医药治疗手段，从清热解毒、活血化瘀、扶正固本、通里攻下的治法入手，双向调节线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin、LC3、P62 等的水平，动态平衡巨噬细胞 M1 与 M2 的比例，达到预防、扭转甚至截断脓毒症病情进展的效果，为脓毒症提供了一个未病先防、既病防变的新思路。

[关键词]脓毒症；线粒体自噬；巨噬细胞极化；免疫调节；中医药

Role of mitochondrial autophagy affecting macrophage polarization in sepsis immunomodulation and Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment：A Review

Qi Luyao1,Xing Jixiang2, Ouyang Bingqing1, Li Yunfeng1, Lei Ming1

(1. Department of Critical Care Medicine, The Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China;

2. Graduate School,Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] Sepsis is an infection-induced organ dysfunction syndrome characterized by high morbidity and mortality, with a complex pathogenesis that triggers a chain of immune responses, and for the time being, there is no specific drug. Currently, sepsis is mostly treated with antibiotics, hemodynamic management, mechanical ventilation, and other Western supportive therapy, but with the emergence of the immune chain reaction, the patient's susceptibility to secondary infections increases significantly, and it is highly likely to develop into septic shock with a poor prognosis. The international consensus suggests that initiating dynamic monitoring of the patient's immune function within 48 hours after the diagnosis of sepsis can effectively slow down the sepsis process. Numerous studies have pointed out that macrophages, as the first line of defense of the innate immune system against pathogens, can play an important role in the treatment of various immune system diseases by regulating the ratio of polarization to cytokine activation. Mitochondrial autophagy, as a research hotspot in recent years, has been increasingly evidenced to play a key role in the regulation of inflammatory signaling. On the one hand, promoting mitochondrial autophagy in the inflammatory storm phase can attenuate uncontrolled infection and excessive inflammation in sepsis; on the other hand, inhibiting mitochondrial autophagy in the immunosuppressive phase can enhance the body's immunity, promote the clearance of bacteria and improve the survival rate of patients. It is worth noting that Traditional Chinese medicine, has inherited the idea of "treating the future disease", which coincides with the concept of "prevention and

---

[基金项目] 国家自然基金面上项目(82174189)；上海市浦东新区科技发展基金（PKJ2021-Y06）；上海市浦东新区卫健委联合攻关项目（PW2021D-05）

[第一作者] 齐璐瑶，在读博士，从事中西医结合治疗急危重症的研究，Tel：17862969121，E-mail：0012022191@shutcm.cn

[通信作者] *雷鸣，硕士，主任医师，从事中西医结合治疗急危重症的研究，Tel：13764950647，E-mail：leiming6891@163.com

interruption" in the current expert consensus on sepsis. Traditional Chinese medicine treatments, such as Chinese medicine monomers, compound prescriptions, and acupuncture, start from the treatment of clearing heat and removing toxins, activating blood circulation and removing blood stasis, supporting the root of the disease, and promoting the internal and external attack, and bi-directionally regulate the levels of mitochondrial autophagy-related proteins such as PINK1, Parkin, LC3, P62, etc., and dynamically balance the ratio of macrophage M1 to M2, to achieve the effect of preventing, reversing, and even interrupting the progression of the disease, and to provide an alternative to the current expert consensus on the prevention and blockage of sepsis, a new idea of preventing sepsis before it occurs and preventing it from occurring in the first place.
[Keywords] sepsis; Mitophagy; Polarization of macrophages; Immune regulation; Traditional Chinese Medicine

脓毒症是一种宿主对感染的反应失调，引起危及生命的器官功能障碍的综合征，发病机制极其复杂，包括炎症反应失衡、免疫功能障碍、线粒体损伤、凝血障碍、神经内分泌传导异常、自噬等病理生理过程，涉及体内多个器官功能的变化[1]；机体在此期间会触发复杂的免疫反应，由免疫亢进的细胞因子风暴到后期免疫抑制、免疫缺陷[2]，若管控不佳，极易合并循环和细胞代谢紊乱，发展为脓毒症休克，大幅增加患者死亡率[3]。截止目前，全球范围内最新统计显示，因脓毒症致死的病例约占全球死亡人数的 19.7%[4]。在中国，脓毒症的住院年标准化发病率也呈逐年递增态势，国民和财政负担进一步增加[5]。最新版《脓毒症免疫检测与治疗专家共识》推荐，在脓毒症确诊 48 小时内即开始对患者免疫功能进行动态监测，早期识别免疫功能紊乱，对免疫状态尽早评估、管控，可有效减缓脓毒症进程，改善患者预后[6]。由此，近年来针对脓毒症的研究也越来越多地关注其免疫功能障碍的调节[7]。但西医对于脓毒症免疫功能障碍并没有很好的解决办法，指南中提及到的胸腺法新与免疫球蛋白都仅仅是弱推荐与不推荐之列[6]。中医药作为祖国传统医学，其“治未病”的理论基础与我国现行的脓毒症专家共识中“预防与阻断”[8]的理念亦不谋而合，因此，探索行之有效的中医药干预措施，及早调节脓毒症患者的免疫功能，使其在免疫抑制发生之前即被有效阻断，是全球范围内亟待解决的公共卫生问题。

1. 线粒体自噬与巨噬细胞极化概况

1.1 线粒体自噬概况

线粒体是活细胞有氧呼吸的主要场所，线粒体功能正常是维持机体代谢能量供应的基础，是免疫信号传导不可或缺的一部分，其自噬的稳态则是维持线粒体功能正常的基石[9]。线粒体自噬，是指在活性氧（ROS）、营养缺乏、细胞衰老等外界刺激的作用下[10]，诱导膜内的分离、封闭和细胞器的溶酶体途径降解的选择性自噬过程，可消除受损或多余的线粒体，促进线粒体数目和质量的平衡，是线粒体质量控制的重要一环，与神经退行性病变、癌症、心血管疾病在内的多种疾病的发生发展密切相关[11]。有文献证实，线粒体自噬是把“双刃剑”，其机制复杂，收益与风险并存，未来的努力应集中在最大化其益处上[12]。BCL2 与腺病毒 E1B 19kDa 蛋白互作蛋白 3（BNIP3/ NIX）和 FUN14 结构域包含蛋白 1(FUNDC1)是介导哺乳动物生理和病理条件下线粒体自噬最主要的两组受体；PTEN 诱导激酶 1(PINK1)/E3 泛素连接酶帕金蛋白(Parkin)则是支持介导线粒体自噬中自噬体形成、自噬衔接子募集、TANK 结合激酶 1（TBK1）驱动自噬受体磷酸化等过程目前最公认的相关通路[13]，见图 1。

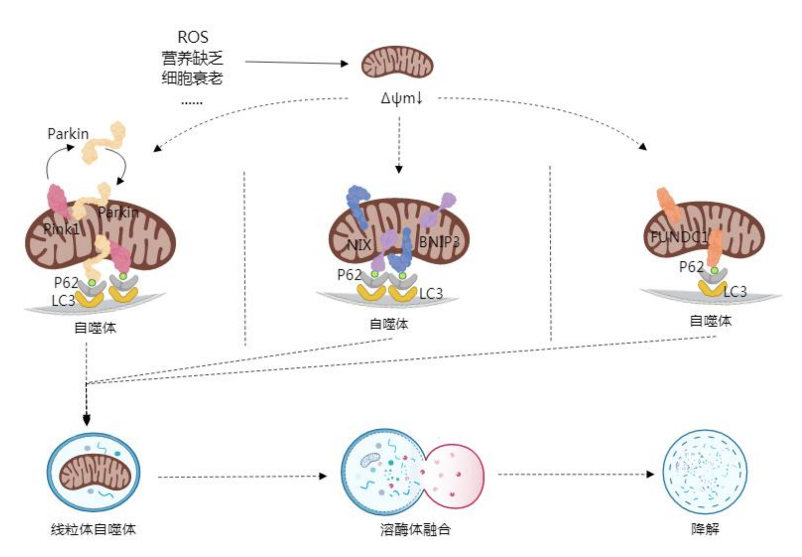


图 1.线粒体自噬的主要通路图

1.2 巨噬细胞极化概况

巨噬细胞作为先天免疫系统抵御病原体暴露的第一道防线，能通过吞噬作用发挥关键的宿主防御机制，募集其他免疫细胞到感染部位，激活血清补体系统和适应性免疫反应，吞噬和消灭外来病原体，从而发挥免疫调控的作用[14-15]。有观点认为，巨噬细胞极化后主要表现为介导促炎反应的经典活化巨噬细胞（M1 型，主要受脂多糖（LPS）诱导，分泌肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β、IL-6、IL-8、IL-12 等细胞因子，以抗原分化簇（CD）80、CD86、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）为主要表面标志物，引起炎症反应，吞噬和杀灭病原体）和介导抗炎反应的替代活化巨噬细胞（M2 型，主要受 IL-4 等诱导，分泌 IL-10、转化

生长因子β（TGF-β）、血管内皮生长因子（VEGF）等细胞因子，以CD206、CD163、精氨酸酶1（Arg-1）为主要表面标志物，减轻炎症反应，促进组织修复和再生）两型[16]，见图2。还有研究显示，巨噬细胞大致可分为三种功能群：宿主防御巨噬细胞（类似M1）、伤口愈合巨噬细胞（类似M2）和免疫调节巨噬细胞（由Treg细胞、记忆性CD4+T细胞等细胞分泌的因子介导，主要表现为免疫调节、免疫耐受和免疫抑制），同一巨噬细胞可能存在具有两种群体特征，且不同功能群之间可以相互转化，巨噬细胞极化状态的转变在病原体感染、肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病的免疫应答等过程中具有重要作用[17]。目前个性化巨噬细胞靶向策略在疾病治疗中的研究颇多[18]。

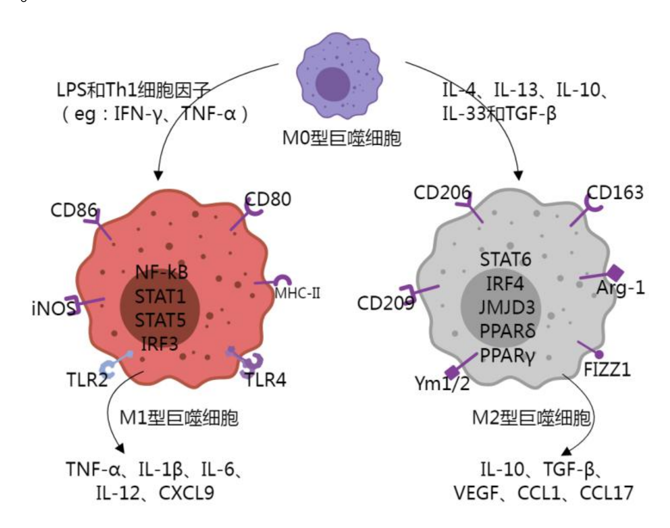


图2.巨噬细胞极化诱导图

2.线粒体自噬调控巨噬细胞极化在脓毒症中的作用

2.1 巨噬细胞极化在脓毒症中的作用

巨噬细胞作为先天免疫系统的哨兵细胞，起源于造血干细胞，由单核细胞进入受损的组织后转变而成，随外周血分布于肝、心、肺、脾、肾、脑、皮肤、血管内皮等各个靶器官，主司IL-1β、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、IL-33、TNF-α、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、巨噬细胞迁移抑制因子（MIF）、单核细胞趋化蛋白（MCP）-1、IL-1ra、TGF-β、前列腺素E2等多种细胞炎症因子[19]及干扰素、补体等活性物质的释放，其活化失调可直接影响脓毒症的结局[20-21]。

脓毒症早期，机体内的干扰素-γ（IFN-γ）和LPS等促炎因子诱导巨噬细胞向M1型极化，M1型巨噬细胞持续增加会释放大量炎症因子，如IL-1、TNF-α、IL-6、ROS、iNOS等，引起全身严重的炎症因子风暴，损伤脓毒症靶器官，造成连锁的脏器功能障碍[22]。研究发现，脓毒症巨噬细胞受到刺激时，细胞因子基质金属蛋白酶-9（MMP-9）的水平高表达，与疾病严重程度呈正相关[23]；巨噬细胞产生的TNF-α和IL-1β可在脓毒症期间激活中性粒细胞，其中，多形核中性粒细胞可分泌外泌体miR-30d-5p，通过激活核转录因子-κB（NF-κB）信号通路诱导细胞焦亡，发生组织病理性改变，促进脓毒症相关急性肺损伤（ALI）[24]；Toll样受体4（TLR4）通过介导NF-κB和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号传导调节巨噬细胞从M1到M2亚型的极化，维持组织中的线粒体动力学平衡，减少氧化应激和细胞凋亡，可减轻脓毒症诱导的心肌损伤[25]；靶向巨噬细胞递送mir-21使其重编程（减少M1激活M2），专注于减轻巨噬细胞表型的炎症调节，可逆转心肌重塑，防治血管缺血再灌注损伤[26]；Krüppel样转录因子（KLF）14通过抑制己糖激酶2（HK2）调节巨噬细胞糖酵解，也可显著降低小鼠体内的炎症水平，提高脓毒症小鼠的存活率[27]。

相反，脓毒症晚期，M1型巨噬细胞分泌受阻，M2型巨噬细胞分泌过剩，或M1、M2型巨噬细胞分泌均受抑制，诱导宿主进入免疫抑制状态，此时，机体对机会性和院内继发感染的易感性显著增加[28]。被称为脓毒症模型“金标准”的盲肠结扎穿刺法（CLP）构建的脓毒症小鼠模型过度炎症到免疫抑制的转折点出现在CLP手术后第一天（24小时内）[29-30]。临床观察发现，与未出现免疫麻痹的儿童相比，脓毒症患儿在存在免疫麻痹时外周血单核细胞（PBMC）线粒体呼吸较低，免疫麻痹和线粒体呼吸低的亚群表现出最高水平的全身炎症[31]。在一项双盲、随机对照的临床研究中，240例因肺部感染、菌血症或急性胆管炎引起脓毒症的患者接受了血清铁蛋白和人类白细胞DR抗原（HLA-DR）/CD14的测定，结果发现，较未出现免疫麻痹的患者而言，免疫麻痹患者的死亡率更高[32]。

2.2 线粒体自噬调控巨噬细胞极化的作用

线粒体作为巨噬细胞极化能量的主要提供者，在其功能正常时，产生细胞代谢所需的三磷酸腺苷（ATP）；当其被损伤破坏时，产生 ROS，启动线粒体自噬。线粒体自噬本是一种自身保护措施，细胞可以通过清除受损线粒体，阻止蛋白堆积，抑制 ROS 生成，维持线粒体的数量和质量稳态，维持细胞的正常生理功能[33]。然而，当线粒体自噬程度过高时，会导致线粒体消除过多，引起线粒体缺乏和机体行为障碍，如表现出焦虑样和抑郁样行为等[34]。线粒体的自噬作用在巨噬细胞极化调控机制方面的研究颇多[35-36]。越来越多的证据表明，线粒体自噬在炎症信号传导的调节中起着关键作用，有望作为脓毒症感染先天免疫的治疗靶点[37]。

有研究表明，内体衔接蛋白 APPL1 缺失抑制线粒体自噬，会导致受损线粒体累积，产生 ROS 和氧化的细胞膜线粒体 DNA（mtDNA），引发巨噬细胞中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）炎性小体的过度激活，使全身性半胱天冬酶（caspase）-1 活化增强，IL-1β 的产生和分泌增加，是内毒素诱导产生脓毒症细胞炎症因子风暴的重要机制[35]。在 LPS 造模的脓毒症小鼠中，自噬关键调控蛋白复合物 Beclin-1 特异性过表达，可通过抑制线粒体危险相关分子模式（DAMP）的释放与激活 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬，减轻 LPS 诱导的 M1 型巨噬细胞极化引起的不受控制的感染和过度炎症，改善脓毒症小鼠的心肌纤维化心脏功能，抑制线粒体自噬则会产生相反的效果[38-39]。泛素特异性蛋白酶 19（USP19）可以通过增加自噬通量和减少线粒体 ROS 的产生来抑制 NLRP3 炎症小体活化，进而促进 M2 样巨噬细胞极化，是炎症干预的潜在治疗靶点[40]。

相反，另有研究表明，抑制线粒体自噬是一种有助于激活髓系细胞并改善脓毒症预后的生理机制，采用转移 Pink1 缺失的骨髓或药物抑制线粒体自噬促进巨噬细胞活化，有利于清除细菌并提高存活率；若改为促进线粒体自噬的线粒体解偶联剂，则会逆转 LPS/IFN-γ 介导的巨噬细胞活化，导致免疫麻痹，使细菌清除能力受损，存活率降低[36]。

由此可以看出，在如何调控线粒体自噬与巨噬细胞极化之间的关系可使脓毒症转危为安以及介入的时间点方面西医治疗存在争议，且此两者之间很可能存在动态的正负双向调控的连锁反应。因此，中医药的“治未病”理念与“双向调控”的作用机制在此时显得尤为突出。

3.中医药调控线粒体自噬影响巨噬细胞极化在脓毒症免疫调节中的应用

传统中医古籍中并未见对脓毒症病名的描述，但其症状可归为“外感热病”“伤寒”“温病”的范畴，且脓毒症免疫力低下通常与脾气不足有关，脾胃功能障碍，水谷精微不能输布，加之先天不足，气血失调，“邪之所凑，其气必虚”。近现代医家认为“毒”“瘀”“虚”是脓毒症进展的三部曲，正气亏虚一直贯穿疾病始终。中医药在疾病发展的不同阶段，均能起到“防、控、治、康”四大作用[41-42]，且中药及针灸在疾病治疗中常能“损其有余、补其不足”，在疾病变化过程中起到双向调控的作用[43]，既能清热解毒纠正炎症反应[44]，又能补益正气缓解免疫抑制[45]。

3.1 中药单体

随着中医药研究的深入创新，中药分离、提取技术得到了长足发展，实现了有效、无毒、一致、稳定的中药单体成分的制备和分析，人们对中药单体成分的关注也日渐提高[46]。

芍药苷（PF）作为从芍药中提取的一种水溶性单萜甙，可通过提高线粒体膜电位（MMP）和减少 ROS 积累来修复受损的线粒体；同时能上调线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin、BNIP3、P62 的水平，增加 KLF4 的表达，抑制肾组织中 M1 型巨噬细胞标记物 CD68 和 iNOS 的浸润，降低 IL-6、IL-1β、TNF-α、MCP-1 等促炎因子的水平，增加 M2 型巨噬细胞标记物 CD206 的比例，提高 Arg1、抵抗素样分子α（Fizz1）、IL-10 和 Ym-1 等抗炎反应标志物的水平，促进巨噬细胞从 M1 型到 M2 型的极化，保护实验小鼠荚膜细胞与肾脏组织免受炎症损伤，具有浓度和机能依赖性的双向免疫调节作用[44]。Chan 等发现从雷公藤中提取的雷公藤内酯可能通过自噬与凋亡的相互交叉、酸性空泡的增加、LC-3 表达以及 ATG 类蛋白水平的增加等，增加细胞 ROS 的产生，激活 caspase 酶家族的表达与细胞程序性死亡（特别是凋亡）的发生，刺激 LPS 预处理细胞的自噬作用；同时，可提高 MMP，显著增加 T 细胞、B 细胞、单核细胞和巨噬细胞的细胞群与外周血单核细胞巨噬细胞（PBMC）的吞噬作用，发挥抗炎、抗增殖、促凋亡、增强免疫的作用[47]。槲皮素（Qu）作为一种天然多酚类黄酮，具有抗炎和抗氧化特性，可通过促进线粒体自噬抑制 mtROS 介导的小胶质细胞 NLRP3 炎症小体活化来预防神经元损伤[48]；与之类似，黄芩苷可以显著下调轻链 3（LC3）II/I、P62 和外膜转位酶 20（TOM20）的水平，上调的 NIX、腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）和过氧化物酶体增殖物激活受体-γ 共激活物（PGC）-1α 的水平，改善海马神经元的线粒体自噬状态，进而减轻线粒体的结构与功能损伤，达到改善小鼠抑郁样行为的效果[49]。人参根提取物通过 Akt-mTOR 信号通路强烈诱导自噬，缓解过度氧化、线粒体功能障碍和炎症，增强 Beclin-1、LC3 II 和 Atg7 蛋白的表达，大大降低 LPS 处理细胞一氧化氮、TNF-α 和 IL-6 的分泌，上调 IL-10 mRNA 水平，降低 IL-6 和 IL-1β mRNA 水平，减轻葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导的结肠炎的损伤程度，发挥与 NF-κB 和氨基末端激酶（JNK）抑制剂类似的作用[50]。葛根素对线粒体自噬可以起到双向调控的作用，

一方面可以通过调节动态相关蛋白 1（Drp1）和丝裂霉素 1（MFN1），减轻 LPS 诱导的 H9C2 细胞线粒体损伤，逆转 LPS 导致的线粒体酶活性、一磷酸腺苷（AMP）、二磷酸腺苷（ADP）和 ATP 水平的降低，介导 p62、LC3B、Pink1 和 Parkin 促进 H9C2 细胞的线粒体自噬，防止脓毒症对心血管系统产生不利影响[51]；另一方面通过上调磷酸肌醇-3-激酶（PI3K）、蛋白激酶 B（Akt）和哺乳动物靶点沙坦酮（mTOR）的磷酸化水平，激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，逆转 MMP 水平和 ATP 含量，抑制 FUNDC1 介导的线粒体自噬和人支气管上皮细胞凋亡，与线粒体分裂抑制剂（Mdivi）抑制自噬相关蛋白表达的作用相同，对细胞过度氧化损伤具有保护作用[52]。大戟临床上用于治疗细菌与病毒感染、癌症、白血病、惊厥等疾病[53]，其发挥作用的主要单体是 C21 甾体苷；C21 甾体苷可诱导 HepG2 细胞（一种人类肝癌细胞系）出现典型的凋亡特征，如形态变化和 caspase 级联反应，其作用机制大致为通过诱导线粒体功能障碍和 ROS 积累，启动线粒体自噬依赖性细胞凋亡，促进钠-钾泵 ATP 酶α1 亚单位（ATP1A1）的降解，抑制 ATP1A1-AKT/ERK 信号通路，调节 TNF-α 和 IFN-γ 等炎性细胞因子的释放，从而调节巨噬细胞的 M2 亚型极化，促进巨噬细胞的吞噬作用，提高机体免疫力，杀灭病原体[54]。隐丹参酮(CPT)是丹参的主要脂溶性提取物，属于二萜醌类化合物，具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗菌等活性[55]；可作为抗肿瘤免疫调节剂，通过细胞凋亡信号调节激酶 1（ASK1）途径的自噬和转录激活来抑制线粒体氧化磷酸化和线粒体融合，抑制线粒体自噬，从而抑制 M2 巨噬细胞分化并引起 ASK1 的 TNF 受体相关因子 6（TRAF6）自泛素化依赖性激活，导致 M1 极化；在 M1 巨噬细胞中，增加 ASK1 和 TRAF6 的相互作用，从而诱导 ASK1 泛素化和降解，将肿瘤相关巨噬细胞（TAM）从 M2 型切换到 M1 型，导致肿瘤消退[45]。另外，青蒿叶提取物[56]、绞股蓝苷[57]、三七皂苷 R1[58]、漆黄素[59]、伪麻黄将及大黄素[60]等众多中药单体，在近年来的研究中，也被证明能通过调控自噬途径显着改善线粒体代谢功能，调节巨噬细胞极化状态，清除细胞毒性物质，缓解脓毒症患者各脏器炎症反应或免疫抑制引起的的临床功能障碍，对神经、血管内皮与组织起保护作用，有效拮抗脓毒症免疫失调，抑制脓毒症脏器损伤。

3.2 中药复方

中药复方作为中医药治疗方法中传统存在的一种重要形式，以“君臣佐使”为配伍原则，能够根据患者的个体病情，从整体视角出发达到同病异治、异病同治的效果[61]。

葛根芩连汤（葛根、黄芩、黄连、甘草）是外感表证未解、热陷阳明的经典方，含有黄酮类、皂苷类、生物碱类等多种化学成分，可解表清里、抗炎抑菌、降糖降脂、抗氧化等[62]。Wang 等观察到非酒精性脂肪肝小鼠在服用葛根芩连汤后，依赖/不依赖 Parkin 通路的各种线粒体自噬蛋白的表达均有效提高，包括 Pink、Parkin、LC3B、P62、BNIP3、FUNDC1、自噬和 Beclin-1 调节因子 1（Ambra1）、禁止素 2（PHB2）和线粒体融合蛋白 1(MNF1)等，而磷酸化 Drp1 的表达水平降低；巨噬细胞浸润标志物（F4/80，CD11b）和 M1 巨噬细胞极化标志物（CD11c，CCR7）的表达减少，M2 巨噬细胞标志物（CD163，CD206）的蛋白水平与 M2/M1 的比率提高，促炎细胞因子和 NLRP3 炎症小体显着减少[63]。大明胶囊（大黄、决明子、丹参、陈皮、人参、茯苓）具有清热降浊、活血化瘀之功，实验证明，此药物可增加线粒体自噬受体核苷酸结合寡聚化结构域样受体 X1（NLRX1）的表达，降低线粒体和溶酶体共定位以及 MMP，增加线粒体 ROS 的积累，在体内和体外均可激活 SIRT1/AMPK 信号通路，抑制小鼠缺氧应激心肌细胞的炎症反应和氧化应激，减少心肌细胞凋亡，改善小鼠的心脏功能[64]。桃红四物汤（桃仁、红花、熟地、当归、川芎、芍药）是一种用于活血化瘀的传统中药配方，应用此方可使氧糖剥夺再灌注（OGD/R）损伤的细胞的 ATP、MMP、自噬标记蛋白（LC3-II/LC3-I、Beclin1、Atg5）和线粒体自噬标记蛋白（Parkin、PINK1）的表达均显著升高，OGD/R 诱导的 ROS、NLRP3 炎性小体和促炎细胞因子明显减少，可通过增强线粒体自噬和抑制 NLRP3 炎症小体的活化来保护 PC12 细胞（一种大鼠嗜铬细胞瘤细胞系，与神经元相关）免受 OGD/R 损伤，提高细胞的存活率[65]。凉膈散（大黄、连翘、黄芩、薄荷、栀子、朴硝、甘草）尤擅泻火解毒，清上、中焦之郁热，泻火通便，能通过下调炎症趋化通路相关的特征基因糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β）mRNA 的表达，促进 GSK-3β 磷酸化失活，诱导 M1 巨噬细胞极化为 M2，减轻中性粒细胞浸润和机体的炎症损伤，具有抗炎作用，是治疗脓毒症的一种有前途的候选药物[66]。补阳还五汤（黄芪、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙）为理血剂，具有补气、活血、通络之效，高剂量应用时（20 mg/Kg）能通过抑制 CD45 免疫细胞浸润，显著减少心肌细胞凋亡，缓解炎症微环境，提高脓毒症小鼠的存活率；其关键分子芍药甙（PF）和毛蕊异黄酮苷（CBG）可抑制 NF-κB 信号通路，同时上调 TGF-β 通路，通过抑制局部巨噬细胞聚集与免疫细胞浸润，促进 M2 巨噬细胞极化，来缓解脓毒症引起的心肌损伤[67]。益气健脾方（黄芪、太子参、当归、女贞子、茯苓、白术、陈皮、黄芩、甘草）专注补脾益气、滋养气血,可改善急慢性肝衰竭(ACLF)大鼠模型外周血淋巴细胞数量和 CD8+T 淋巴细胞比例,增加促炎因子(IL-2、IFN-λ 和 TNF-α），减少抗炎因子（IL-10 和 TGF-β1），还能改善 CD8+T 淋巴细胞的新陈代谢和线粒体平衡，通过促进自噬缓解淋巴细胞免疫功能障碍，通过促进 PGC-1α、核呼吸转录因子 1（NRF-1）和线粒体转录因子 A（TFAM）的表达调节自噬和线粒体生物生成之间的关系，改善 ACLF 大鼠模型的免疫抑制，促进免疫应答平衡[68]。

3.3 针灸

针灸以“简、便、廉、验”为特点，可以改善血液循环、促进新陈代谢、调节免疫功能、缓解疼痛等，目前已在世界范围内多种疾病的治疗中得到认可与应用[69-71]，其经络理论的科学性被不断证实[72]，穴位的选

择性、区域的特异性、神经解剖学基础、刺激的强度、放置针头的深度和测量结果的解读等也已成为近年来的研究热点，神经解剖基础愈加明晰[73]。大量研究发现，电针刺激（ES）是以体细胞和强度依赖性的方式驱动交感神经通路；后肢区域的低强度ES驱动迷走神经-肾上腺轴，产生依赖于神经肽Y（NPY）肾上腺嗜铬细胞的抗炎作用；腹部的高强度ES通过脊髓交感轴激活NPY脾脏去甲肾上腺素能神经元；这些神经元通过激活不同的肾上腺素能受体（AR）参与不连贯的前馈调节环路，其ES诱导的激活会产生抗炎或促炎效应[74]。

在脓毒症免疫调节方面，SP6（三阴交）和吲哚美辛联合治疗可降低LPS暴露大鼠的炎性细胞浸润、血管通透性和髓过氧化物酶（MPO）活性[75]。课题组前期研究也发现，包括足三里、天枢、上巨虚穴在内的“肠三针”可通过调控瞬时受体电位香草酸受体1（TRPV1）/降钙素基因相关肽（CGRP）信号通路，显著增加脓毒症大鼠肠道菌群多样性及有益菌群含量，减少肠道细菌移位，降低炎症反应[76]。足三里具有抗炎、增强免疫、抗氧化、加速胃肠道疾病恢复等多种作用，能显著降低TLR4和NF-κB的表达，上调CD3+、CD4+和CD8+淋巴细胞的表达并恢复近似平均水平的CD4+/CD8+比值，通过诱导多巴胺脱羧酶的迷走神经激活来控制全身炎症，对脓毒症心脏、肺脏、肾脏、颅脑以及其他脏器损伤均有明显疗效，可显著提高脓毒症动物生存率，为提高脓毒症免疫经验效穴[77]。合谷穴电针预处理可通过激活中枢神经系统中的毒蕈碱受体显著减弱致死性脓毒症大鼠全身炎症反应，将存活率从20%提高到80%，此穴位已被考虑开发为脓毒症或与过度炎症相关的围手术期疾病的预防性治疗[78]。天枢穴在改善脓毒症患者胃肠功能方面效果显著[79]，而肠道免疫屏障在调节先天性和适应性免疫方面作用突出[80]。膈俞穴也在此前的研究中被证明可通过ES参与抑制TLR4/髓样分化初级应答蛋白88（MyD88）信号通路来减轻与免疫炎症相关的认知障碍[81]。电针能改善脓毒症患者单核细胞（HLA）-DR和T细胞亚群（CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+）的水平[82]；能通过中性粒细胞募集介导释放β内啡肽[83]，或脂肪素（APN）/ 脂肪素受体2（AdipoR2）介导的AMPK途径抑制APN的短链干扰核糖核酸（siRNA）产生镇痛作用[84]；甚至对各种疾病原因引起的焦虑[85]和抑郁[86]情绪，都有很好的靶向作用；对多发性硬化症[87]、免疫性肠炎[88]等自身免疫性疾病亦可起到减少复发、调节免疫屏障、改善生活质量等临床效果。

在线粒体自噬方面，电针可以显着增加脑缺血再灌注（I/R）患者的MMP和ATP，改善线粒体功能并减少神经元损伤，改善自噬-溶酶体途径（ALP）功能障碍和线粒体自噬清除不足，通过Pink1/Parkin介导的线粒体自噬清除改善硝基/氧化应激诱导的线粒体功能损伤并减少受损线粒体的积累，以保护细胞免受脑I/R中的神经元损伤[89]；可以通过增加精神分裂症相关基因1（DISC1）表达来促进线粒体自噬，增强淀粉样β蛋白的清除率，减轻海马神经元细胞的细胞毒性，改善糖尿病大鼠的学习和记忆功能[90]。电针预处理还能通过抑制mTOR 复合体1（mTORC1）-与Unc-51类似的自噬激活激酶1（ULK1）-FUNDC1途径介导的细胞凋亡和线粒体自噬，保护心肌免受心肌缺血再灌注损伤，降低室性心律失常评分和血清肌酸激酶-心肌带同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）和心肌肌钙蛋白T（cTnT）的水平[91]。

4.总结及展望

巨噬细胞极化是巨噬细胞在不同刺激因素下发生的形态与功能的改变，常规可分为M1型与M2型，其状态的转变在脓毒症的自身免疫过程中具有重要作用。M1型可分泌TNF-α、IL-6等细胞炎性因子，增强巨噬细胞的吞噬作用与抗菌活性，M2型可分泌IL-10、TGF-β等抗炎因子，介导机体细胞修复与组织重塑。线粒体自噬作为巨噬细胞极化的一个重要影响因素，其调控失常可能是脓毒症的潜在诱因，针对线粒体自噬失常的干预可能具有治疗潜力[92]，且激活或抑制线粒体自噬对巨噬细胞极化的正负双向调节在脓毒症治疗的不同阶段均能起到积极影响。中药单体、复方及针灸等中医药治疗手段，从补虚泻实、清热温寒、标本兼治的施治原则出发，通过清热解毒、活血化瘀、扶正固本、通里攻下达到扶正祛邪、调和阴阳、疏通经络、调理脏腑的作用，通过调节MMP与线粒体自噬重要相关蛋白PINK1、Parkin、LC3、P62等的水平，调控巨噬细胞的吞噬作用，动态平衡M1与M2的比例，影响巨噬细胞细胞因子和细胞标志物的表达，缓解过度氧化、炎症和器官功能障碍，可在脓毒症前期抑制细胞炎症风暴，在脓毒症后期提高机体免疫力，双向调控，使人体机能处于动态平衡中，以至于在疾病中的任何阶段均不会出现太过亢进或抑制的现象，达到预防和扭转脓毒症从毒热炽盛证向瘀血阻滞及急性虚证的转化，进而提前“截断”脓毒症病情进展的效果，为脓毒症提供了一个未病先防、既病防变的思路。

但目前针对中医药防治脓毒症免疫功能紊乱的临床及基础研究较少，尚存在一定的局限性，比如临床指标大多局限于某一时间点的变化，缺乏对中医药免疫调节动态监测的过程，再者，临床检测手段很难观测到患者病情变化中线粒体层面指标的波动。因此，在未来发展中需加快中医药通过调控线粒体自噬影响巨噬细胞极化调节脓毒症免疫功能的临床与基础研究的研究进度，开展网络大数据与中医经典结合的数据挖掘形式，探索脓毒症免疫调控中医药领域的有效手段，同时结合大量的大样本、多中心的临床动态监测随访和更具广度与深度的体内外基础实验研究，探寻中医药调控线粒体自噬影响巨噬细胞极化更多样化、精准化的通路与上下游分子机制。此外，需要与单细胞测序、多组学分析等新技术相结合，实现中医药手段临床治疗机制“可视化”，使各种中医药技术真正实现有可靠依据、令人信服的临床应用，为中医药领域在脓毒症治疗方面提供新的视角和科学依据。

参考文献：

[1]Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21):5376.
[2]Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, et al. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression[J]. Nat Med, 2009, 15(5):496-7.
[3]Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-10.
[4]Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219):200-211.
[5]Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1):84.
[6]Pei F, Yao RQ, Ren C, et al. Expert consensus on the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1):74.
[7]Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. BMJ, 2016, 353:i1585.
[8]王仲,魏捷,朱华栋,等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学,2020,40(07):577-588.
[9]Harrington JS, Ryter SW, Plataki M, et al. Mitochondria in health, disease, and aging[J]. Physiol Rev, 2023, 103(4):2349-2422.
[10]Cho DH, Kim JK, Jo EK. Mitophagy and Innate Immunity in Infection[J]. Mol Cells, 2020, 43(1):10-22.
[11]Doblado L, Lueck C, Rey C, et al. Mitophagy in Human Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):3903.
[12]Zhang L, Dai L, Li D. Mitophagy in neurological disorders[J]. J Neuroinflammation, 2021,18(1):297.
[13]Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. EMBO J, 2021, 40(3):e104705.
[14]Nathan C. Metchnikoff's Legacy in 2008[J]. Nat Immunol, 2008, 9(7):695-8.
[15]Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity[J]. Nat Immunol, 2004, 5(10):981-6.
[16]Shivshankar P, Halade GV, Calhoun C, et al. Caveolin-1 deletion exacerbates cardiac interstitial fibrosis by promoting M2 macrophage activation in mice after myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 76:84-93.
[17]Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(12):958-69.
[18]Kielbassa K, Vegna S, Ramirez C, et al. Understanding the Origin and Diversity of Macrophages to Tailor Their Targeting in Solid Cancers[J]. Front Immunol, 2019, 10:2215.
[19]Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune Activation in Sepsis[J]. Crit Care Clin, 2018, 34(1):29-42.
[20]Murray PJ. Macrophage Polarization[J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79:541-566.
[21]Kumar V. Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 58:173-185.
[22]Li Z, Feng Y, Zhang S, et al. A Multifunctional Nanoparticle Mitigating Cytokine Storm by Scavenging Multiple Inflammatory Mediators of Sepsis[J]. ACS Nano, 2023, 17(9):8551-8563.
[23]Ariyoshi W, Okinaga T, Chaweewannakorn W, et al. Mechanisms involved in enhancement of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages by interleukin-33[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(12):3481-3495.
[24]Jiao Y, Zhang T, Zhang C, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J]. Crit Care, 2021, 25(1):356.
[25]Chen XS, Wang SH, Liu CY, et al. Losartan attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by regulating macrophage polarization via TLR4-mediated NF-κB and MAPK signaling[J]. Pharmacol Res, 2022, 185:106473.
[26]Tan H, Song Y, Chen J, et al. Platelet-Like Fusogenic Liposome-Mediated Targeting Delivery of miR-21 Improves Myocardial Remodeling by Reprogramming Macrophages Post Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(15):e2100787.
[27]Yuan Y, Fan G, Liu Y, et al. The transcription factor KLF14 regulates macrophage glycolysis and immune function by inhibiting HK2 in sepsis[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(4):504-515.
[28]Williams DL, Li C, Sherwood ER. Loss of monocyte metabolic plasticity in endotoxin tolerance: A model for understanding sepsis-induced immune paralysis[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(1):7-9.
[29]Fink MP. Animal models of sepsis and its complications[J]. Kidney Int, 2008,74(8):991-3.

[30]Deng D, Li X, Liu C, et al. Systematic investigation on the turning point of over-inflammation to immunosuppression in CLP mice model and their characteristics[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42:49-58.
[31]Weiss SL, Zhang D, Bush J, et al. Mitochondrial Dysfunction is Associated With an Immune Paralysis Phenotype in Pediatric Sepsis[J]. Shock, 2020, 54(3):285-293.
[32]Leventogiannis K, Kyriazopoulou E, Antonakos N, et al. Toward personalized immunotherapy in sepsis: The PROVIDE randomized clinical trial[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(11):100817.
[33]Yao RQ, Ren C, Xia ZF, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. Autophagy, 2021, 17(2):385-401.
[34]Duan K, Gu Q, Petralia RS, et al. Mitophagy in the basolateral amygdala mediates increased anxiety induced by aversive social experience[J]. Neuron, 2021, 109(23):3793-3809.
[35]Wu KKL, Long K, Lin H, et al. The APPL1-Rab5 axis restricts NLRP3 inflammasome activation through early endosomal-dependent mitophagy in macrophages[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):6637.
[36]Patoli D, Mignotte F, Deckert V, et al. Inhibition of mitophagy drives macrophage activation and antibacterial defense during sepsis[J]. J Clin Invest, 2020, 130(11):5858-5874.
[37]Liu F, Yang Y, Peng W, et al. Mitophagy-promoting miR-138-5p promoter demethylation inhibits pyroptosis in sepsis-associated acute lung injury[J]. Inflamm Res, 2023, 72(2):329-346.
[38]Zhong Z, Sanchez-Lopez E, Karin M. Autophagy, Inflammation, and Immunity: A Troika Governing Cancer and Its Treatment[J]. Cell, 2016, 166(2):288-298.
[39]Sun Y, Yao X, Zhang QJ, et al. Beclin-1-Dependent Autophagy Protects the Heart During Sepsis[J]. Circulation, 2018, 138(20):2247-2262.
[40]Liu T, Wang L, Liang P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function via autophagy[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(10):2431-2442.
[41]侯昕玥. 中医适宜技术耳穴压丸联合揿针防控不同阶段近视的疗效评价研究[D].北京:中国中医科学院,2022.
[42]胡梦玲,任小巧,范佳佳等.基于中风病不同阶段热毒与炎症反应相关性探讨中医药防治中风思路[J].环球中医药,2021,14(10):1846-1849.
[43]陈玄,陈娟,谢丽华等.骨碎补-续断药对对成骨/破骨代谢的双向调控作用及其对 Hif1α基因的影响[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(01):64-69.
[44]Cao Y, Xiong J, Guan X, et al. Paeoniflorin suppresses kidney inflammation by regulating macrophage polarization via KLF4-mediated mitophagy[J]. Phytomedicine, 2023, 116:154901.
[45]Yen JH, Huang WC, Lin SC, et al. Metabolic remodeling in tumor-associated macrophages contributing to antitumor activity of cryptotanshinone by regulating TRAF6-ASK1 axis[J]. Mol Ther Oncolytics, 2022, 26:158-174.
[46]王霞蓉,王毅,程翼宇等.中药单体成分局部给药及其促进吸收方法的研究进展[J].中国药科大学学报,2016,47(03):368-376.
[47]Chan SF, Chen YY, Lin JJ, et al. Triptolide induced cell death through apoptosis and autophagy in murine leukemia WEHI-3 cells in vitro and promoting immune responses in WEHI-3 generated leukemia mice in vivo[J]. Environ Toxicol, 2017, 32(2):550-568.
[48]Han X, Xu T, Fang Q, et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy[J]. Redox Biol, 2021, 44:102010.
[49]Jin X, Zhu L, Lu S, et al. Baicalin ameliorates CUMS-induced depression-like behaviors through activating AMPK/PGC-1α pathway and enhancing NIX-mediated mitophagy in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 938:175435.
[50]Yang S, Li F, Lu S, et al. Ginseng root extract attenuates inflammation by inhibiting the MAPK/NF-κB signaling pathway and activating autophagy and p62-Nrf2-Keap1 signaling in vitro and in vivo[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283:114739.
[51]Chang X, He Y, Wang L, et al. Puerarin Alleviates LPS-Induced H9C2 Cell Injury by Inducing Mitochondrial Autophagy[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2022, 80(4):600-608.
[52]Wang L, Jiang W, Wang J, et al. Puerarin inhibits FUNDC1-mediated mitochondrial autophagy and CSE-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(3):1253-1264.
[53]么焕开,张文婷,郑雪晶.狼毒大戟化学成分及药理作用研究进展[J].中成药,2010,32(08):1404-1407.

[54]Feng X, Li J, Li H, et al. Bioactive C21 Steroidal Glycosides from Euphorbia kansui Promoted HepG2 Cell Apoptosis via the Degradation of ATP1A1 and Inhibited Macrophage Polarization under Co-Cultivation[J]. Molecules, 2023, 28(6):2830.
[55]曾金,张志荣,缪萍等.隐丹参酮的药理作用研究进展[J].中成药,2015,37(06):1309-1313.
[56]Wu LK, Agarwal S, Kuo CH, et al. Artemisia Leaf Extract protects against neuron toxicity by TRPML1 activation and promoting autophagy/mitophagy clearance in both in vitro and in vivo models of MPP+/MPTP-induced Parkinson's disease[J]. Phytomedicine, 2022, 104:154250.
[57]Xie W, Zhu T, Zhang S, et al. Protective effects of Gypenoside XVII against cerebral ischemia/reperfusion injury via SIRT1-FOXO3A- and Hif1a-BNIP3-mediated mitochondrial autophagy[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):622.
[58]Zhou P, Xie W, Meng X, et al. Notoginsenoside R1 Ameliorates Diabetic Retinopathy through PINK1-Dependent Activation of Mitophagy[J]. Cells, 2019, 8(3):213.
[59]Ding H, Li Y, Chen S, et al. Fisetin ameliorates cognitive impairment by activating mitophagy and suppressing neuroinflammation in rats with sepsis-associated encephalopathy[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(2):247-258.
[60]Wang WB, Li JT, Hui Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway[J]. Chin Med, 2022, 17(1):19.
[61]王小强,杨思进,白雪等.基于玄府理论整合中药复方加中药单体的配伍思想[J].中医杂志,2019,60(09):804-807.
[62]路立峰,张媛媛,李振兴等.葛根芩连汤药效物质基础及质量控制研究进展[J].中成药,2022,44(10):3239-3243.
[63]Wang CH, Liu HM, Chang ZY, et al. Antioxidants Rich Herbal Formula Ger-Gen-Chyn-Lian-Tang Protects Lipotoxicity and Ameliorates Inflammation Signaling through Regulation of Mitochondrial Biogenesis and Mitophagy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Mice[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(8):242.
[64]Sun X, Han Y, Dong C, et al. Daming capsule protects against myocardial infarction by promoting mitophagy via the SIRT1/AMPK signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151:113162.
[65]Shi Y, Liu Q, Chen W, et al. Protection of Taohong Siwu Decoction on PC12 cells injured by oxygen glucose deprivation/reperfusion via mitophagy-NLRP3 inflammasome pathway in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301:115784.
[66]Yang L, Yan L, Tan W, et al. Liang-Ge-San: a classic traditional Chinese medicine formula, attenuates acute inflammation via targeting GSK3β[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1181319.
[67]Xiao L, Xi X, Zhao M, et al. Buyang huanwu decoction (BYHWD) alleviates sepsis-induced myocardial injury by suppressing local immune cell infiltration and skewing M2-macrophage polarization[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(4):2389-2406.
[68]Tang L, Wang X, Zhao R, et al. Yi-Qi-Jian-Pi formula ameliorates immune function in acute-on-chronic liver failure by upregulating autophagy and mitochondrial biogenesis in CD8+ T lymphocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308:116276.
[69]Mao JJ, Liou KT, Baser RE, et al. Effectiveness of Electroacupuncture or Auricular Acupuncture vs Usual Care for Chronic Musculoskeletal Pain Among Cancer Survivors: The PEACE Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(5):720-727.
[70]Liu B, Wu J, Yan S, et al. Electroacupuncture vs Prucalopride for Severe Chronic Constipation: A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5):1024-1035.
[71]Shi JT, Cao WY, Zhang XN, et al. Local analgesia of electroacupuncture is mediated by the recruitment of neutrophils and released β-endorphins[J]. Pain, 2023, 7.
[72]Jin W., Tao Y., Wang C., et al. Infrared Imageries of Human Body Activated by Tea Match the Hypothesis of Meridian System[J]. Phenomics, 2023.
[73]Liu S, Wang Z, Su Y, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis[J]. Nature, 2021, 598(7882):641-645.
[74]Liu S, Wang ZF, Su YS, et al. Somatotopic Organization and Intensity Dependence in Driving Distinct NPY-Expressing Sympathetic Pathways by Electroacupuncture[J]. Neuron, 2020, 108(3):436-450.e7.
[75]Ramires CC, Balbinot DT, Cidral-Filho FJ, et al. Acupuncture reduces peripheral and brainstem cytokines in rats subjected to lipopolysaccharide-induced inflammation[J]. Acupunct Med, 2021, 39(4):376-384.
[76]耿欢,孙芳园,卢明,等.肠三针介导 TRPV1/CGRP 信号通路对脓毒症肠道菌群紊乱影响[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(04):80-83+221.
[77]Lai F, Ren Y, Lai C, et al. Acupuncture at Zusanli (ST36) for Experimental Sepsis: A Systematic Review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:3620741.

[78]Song JG, Li HH, Cao YF, et al. Electroacupuncture improves survival in rats with lethal endotoxemia via the autonomic nervous system[J]. Anesthesiology, 2012, 116(2):406-14.
[79]Li P, Luo Y, Wang Q, et al. Efficacy and Safety of Acupuncture at Tianshu (ST25) for Functional Constipation: Evidence from 10 Randomized Controlled Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:2171587.
[80]Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2):135-143.
[81]Bu Y, Li WS, Lin J, et al. Electroacupuncture Attenuates Immune-Inflammatory Response in Hippocampus of Rats with Vascular Dementia by Inhibiting TLR4/MyD88 Signaling Pathway[J]. Chin J Integr Med, 2022, 28(2):153-161.
[82]Yang G, Hu RY, Deng AJ, et al. Effects of Electro-Acupuncture at Zusanli, Guanyuan for Sepsis Patients and Its Mechanism through Immune Regulation[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(3):219-24.
[83]Pan WX, Fan AY, Chen S, et al. Acupuncture modulates immunity in sepsis: Toward a science-based protocol[J]. Auton Neurosci, 2021, 232:102793.
[84]Ning Z, Gu P, Zhang J, et al. Adiponectin regulates electroacupuncture-produced analgesic effects in association with a crosstalk between the peripheral circulation and the spinal cord[J]. Brain Behav Immun, 2022, 99:43-52.
[85]Chen L, Liu Z, Zhao Z, et al. Dopamine receptor 1 on CaMKII-positive neurons within claustrum mediates adolescent cocaine exposure-induced anxiety-like behaviors and electro-acupuncture therapy[J]. Theranostics, 2023, 13(10):3149-3164.
[86]Lin YW, Chou AIW, Su H, et al. Transient receptor potential V1 (TRPV1) modulates the therapeutic effects for comorbidity of pain and depression: The common molecular implication for electroacupuncture and omega-3 polyunsaturated fatty acids[J]. Brain Behav Immun, 2020, 89:604-614.
[87]Khodaie F, Abbasi N, Kazemi Motlagh AH, et al. Acupuncture for multiple sclerosis: A literature review[J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 60:103715.
[88]Song G, Fiocchi C, Achkar JP. Acupuncture in Inflammatory Bowel Disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(7):1129-1139.
[89]Wang H, Chen S, Zhang Y, et al. Electroacupuncture ameliorates neuronal injury by Pink1/Parkin-mediated mitophagy clearance in cerebral ischemia-reperfusion[J]. Nitric Oxide, 2019, 91:23-34.
[90]Zhang Z, Yu Q, Zhang X, et al. Electroacupuncture regulates inflammatory cytokines by activating the vagus nerve to enhance antitumor immunity in mice with breast tumors[J]. Life Sci, 2021, 272:119259.
[91]Xiao Y, Chen W, Zhong Z,et al. Electroacupuncture preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitophagy mediated by the mTORC1-ULK1-FUNDC1 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127:110148.
[92]Georgakopoulos ND, Wells G, Campanella M. The pharmacological regulation of cellular mitophagy[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(2):136-146.